

51

Int. Cl.:

C 07 c, 143/74  
A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 q, 32/10  
30 h, 2/36

Behördeneigentum

10

Offenlegungsschrift 2 333 643

11

Aktenzeichen: P 23 33 643.8

21

Anmeldetag: 2. Juli 1973

22

Offenlegungstag: 24. Januar 1974

23

Ausstellungsriorität: —

30

Unionspriorität

31

Datum: 3. Juli 1972

32

Land: V. St. v. Amerika

33

Aktenzeichen: 268606

54

Bezeichnung: Substituierte Sulfonamidodiphenyläther

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Riker Laboratories Inc., Northridge, Calif. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. Frhr. von, Dr.; Behrens, D., Dr.-Ing.; Goetz, R., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Antrag auf Nichtnennung

BEST AVAILABLE COPY

DT 2 333 643

CCP

1.74 309 884/1456

19/90

DR. ING. F. WÜSTHOFF  
 DR. M. PRECHMANN  
 DR. ING. D. JURRIENS  
 DIPLO. ING. R. GOETZ  
 PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 90  
 SCHWEIGERSTRASSE 8  
 TELEFON (0811) 60 20 51  
 TELEFAX 5 24 070  
 TELEGRAMM: 1  
 PROTECTPATENT MÜNCHEN

1A-43 268

B e s c h r e i b u n g  
 zu der Patentanmeldung

Riker Laboratories Inc.,  
 19901 Nordhoff Street, Northridge, Kalifornien 91324, USA

betroffend:

"Substituierte Sulfonamidodiphenyläther"

Die Erfindung betrifft Diphenyläther, die substituiert sind durch eine Alkyl- oder (Monohalogen)alkylsulfonamidogruppe und eine Nitro- oder Aminogruppe, wie später näher definiert wird, wobei die Stellung der Gruppen kritisch ist. Die Erfindung betrifft besonders solche Verbindungen, bei denen die Alkyl- oder (Monohalogen)alkylsulfonamidogruppe sich in 2(ortho)-Stellung in Beziehung auf die Ätherbildung befindet und die Nitro- oder Aminogruppe in 4- oder 5-Stellung in Beziehung auf die Alkyl- oder (Monohalogen)alkylsulfonamidogruppe und deren Salze. Die Ringe und der Sulfonamidostickstoff sind ge-

30988471456

- 2 -

COPY

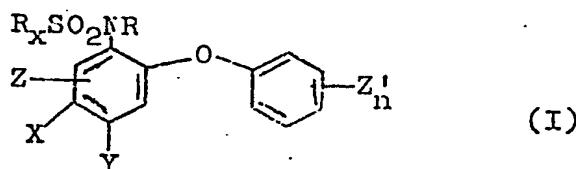
BAD ORIGINAL

gebenenfalls substituiert. Die Verbindungen sind als entzündungshemmende Mittel geeignet. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

Alkylsulfonamido- und Halogenalkylsulfonamido-substituierte Diphenyläther sind bereits bekannt (GB-PS 738 758, 854 956 und 856 452, FR-PS 1 188 591 und US-PS 3 223 582). In keiner dieser Druckschriften sind jedoch die erfundungsgemäßen Verbindungen angegeben, bei denen eine Nitro- oder Aminogruppe enthalten sein muß, oder die kritische Art der Stellung der Substituenten, die erforderlich ist, um eine hohe Aktivität zu erhalten. Außerdem findet sich in den bekannten Druckschriften kein Hinweis auf die pharmakologische Aktivität der erfundungsgemäßen Verbindungen.

In den letzten Jahren wurden viele entzündungshemmende Mittel gefunden, die nicht steroid sind und einige befinden sich zur Zeit auf dem Markt zur Behandlung verschiedener Krankheitszustände, die durch entzündungshemmende Mittel, Antiallergica und antipyretische Mittel behandelt werden können. Diese Verbindungen besitzen jedoch deutliche Nebenwirkungen, die ihre Anwendung bei vielen Patienten verhindern. Die Suche nach entzündungshemmenden Mitteln mit geringeren Nebenwirkungen und einem besseren therapeutischen Verhältnis wird laufend fortgesetzt. Die erfundungsgemäßen Verbindungen sind wirksam als entzündungshemmende Mittel und besitzen ausgezeichnete therapeutische Verhältnisse.

Die Erfindung betrifft substituierten Sulfonamidodiphenyläther der allgemeinen Formel:



in der  $\text{R}_x$  eine Alkyl- oder Monoalkylgruppe ist, die 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, R ein Wasserstoffatom, eine Cyano-, Alkyl-, Alkylsulfonyl-, Halogenalkylsulfonylgruppe, ein Kation oder eine Gruppe der

Formel  $\text{O}$   
 $\text{C}=\text{A}-\text{R}^1$ ,

in der  $\text{R}^1$  eine Alkylgruppe und A ein Sauerstoffatom oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ist, X ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkyl-, Acetoxy-, Nitro-, Amino-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe, Y ein Wasserstoffatom, eine Nitro-, Amino-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe bedeutet, vorausgesetzt, daß eine der Gruppen X oder Y eine Nitro-, Amino-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylamino-Gruppe ist, Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Nitrogruppe, Z' ein Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkanamido-, Halogenalkyl-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkoxycarbamoyl-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Alkanoyl- oder Alkylsulfinylgruppe und n 0 bis 2 (0, 1 oder 2) bedeutet, vorausgesetzt, daß die einzelnen aliphatischen Gruppen, die auftreten bei den Resten  $\text{R}_x$ , R, X, Y und Z einschließlich derjenigen, die als niedrige Alkylgruppen bezeichnet sind, jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Unter dem Ausdruck Alkanamidogruppe ist eine Gruppe der For-

- 4 -

O

"

mel Alkyl-C-NH- gemeint und unter dem Ausdruck Alkoxy-carbamoylgruppe eine Gruppe der Formel:

O

Alkyl- O-CNH-

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R ein Wasserstoffatom oder ein Kation ist, sind besonders bevorzugt. Die Verbindungen, in denen R eine Alkyl-, Alkylsulfonyl- oder

O

CAR'-Gruppe

ist, sind bevorzugt gegenüber solchen, in denen R eine Halogenalkylsulfonyl- oder Cyanogruppe bedeutet. Wenn R eine Alkyl-, Alkylsulfonyl- oder Halogenalkylsulfonylgruppe ist, enthält es vorzugsweise ein Kohlenstoffatom. Die bevorzugten Halogenatome in der Halogensulfonylgruppe R sind Fluor- und Chloratome. Wenn R eine Gruppe der Formel

O

-C-A-R'

ist, enthält R' vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome.

R<sub>x</sub> enthält vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom und ist vorzugsweise eine Methyl-, Chlormethyl- oder Fluormethylgruppe und besonders eine Methylgruppe.

Es ist bevorzugt, daß n 0 oder 1 ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen n 0 ist. Wenn n 1 ist, befindet sich Z' vorzugsweise in p- oder o-Stellung und besonders ist Z' ein Halogenatom in p-Stellung. Die Stellung bezieht sich auf den Diphenyläthersauerstoff.

Es ist bevorzugt, daß Z ein Wasserstoffatom ist. Wenn es ein Halogenatom ist, so ist es vorzugsweise ein Chloratom.

- 5 -

Besonders bevorzugt ist es, daß X ein Wasserstoffatom und Y eine Nitrogruppe ist. Andere bevorzugte Kombinationen sind solche, in denen X eine Aminogruppe und Y ein Sauerstoffatom; X eine Äthoxycarbamoylgruppe und Y ein Sauerstoffatom; X eine Dimethylaminogruppe und Y ein Sauerstoffatom oder X eine Acetamidogruppe und Y eine Nitrogruppe ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R ein Wasserstoffatom ist, sind sauer. Folglich bilden sie Salze, d.h. Verbindungen der Formel I, in denen R ein pharmazeutisch verträgliches Kation ist oder irgend ein Kation, das Salze bildet, die bei üblichen Bedingungen stabil sind und die als Zwischenprodukte geeignet sind. Das sind im allgemeinen Metall-, Ammonium- und organische Aminsalze und diese können hergestellt werden durch Behandlung der Säure (Verbindungen der Formel I, in denen R ein Wasserstoffatom ist) mit einer stöchiometrischen Menge einer entsprechenden Base unter milden Bedingungen. Zu den Metallsalzen nach der Erfindung gehören Alkalimetallsalze (z.B. Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze) Erdalkalisalze (z.B. Barium-, Calcium- und Magnesiumsalze) und Schwermetallsalze (z.B. Zink- und Eisen-salze) sowie andre Metallsalze, wie Aluminiumsalze. Geeignete Basen zur Herstellung der Metallsalze umfassen Metallocxide, Hydroxide, Carbonate, Bicarbonate und Alkoxide. Einige Salze werden auch durch Kationenaustauschreaktionen (durch Umsetzung eines erfindungsgemäßen Salzes mit einem organischen oder anorganischen Salz in einer Kationenaustauschreaktion) hergestellt. Die organischen Aminsalze umfassen die Salze von aliphatischen (z.B. Alkyl), aromatischen und heterocyclischen Aminen sowie

solche mit einem Gemisch derartiger Strukturen. Die Amine, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salze geeignet sind, können primär, sekundär oder tertiär sein und enthalten vorzugsweise nicht mehr als 20 Kohlenstoffatome. Solche Amine umfassen z.B. Morpholin, Methylcyclohexylamin, Glucosamin usw. Diese und die Ammoniumsalze können hergestellt werden durch Umsetzung der Säure mit der entsprechenden organischen Base oder Ammoniumhydroxid. Die pharmazeutisch verträglichen Salze sind im allgemeinen Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- und Aminsalze.

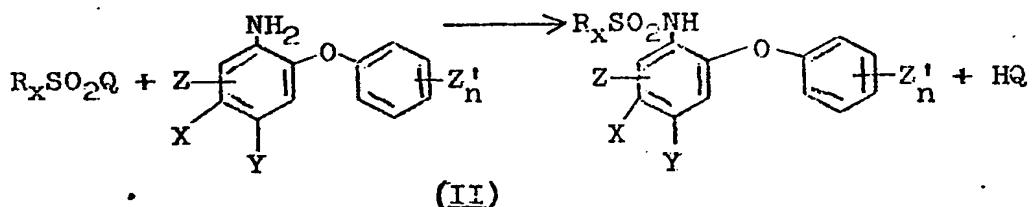
Die erfindungsgemäßen Salze werden häufig hergestellt durch Umsetzung der Vorstufen in wässriger Lösung. Diese Lösung kann eingedampft werden, um das Salz der Verbindung, üblicherweise als trockenes Pulver, zu erhalten. In einigen Fällen kann es günstiger sein, ein nicht wässriges Lösungsmittel, wie Alkohole, Aceton usw. anzuwenden. Die entstehende Lösung wird dann zur Entfernung des Lösungsmittels behandelt, z.B. durch Eindampfen unter verminderter Druck. Da viele der Salze wasserlöslich sind, werden sie häufig in Form wässriger Lösungen angewandt. Sie können auch zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen in Form von Kapseln oder zur oralen Verabreichung angewandt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R ein Wasserstoffatom ist (Säuren) werden hergestellt nach zwei verschiedenen Verfahren aus Vorstufen bzw. Zwischenprodukten (d.h. Verbindungen, die nicht unter die Formel I fallen) und außerdem werden einige Verbindungen der Formel I aus anderen Verbindungen der Formel I hergestellt, wie unten näher erläutert wird. Außerdem können erfindungsgemäße Ver-

bindungen, in denen Y eine Nitrogruppe und R ein Wasserstoffatom ist, vorzugsweise durch ein neues Nitrierungsverfahren hergestellt werden.

Verfahren A

Dieses Verfahren kann im allgemeinen günstig sein, wenn die erforderlichen Zwischenprodukte der Formel II synthetisch leicht zugänglich sind:



wobei Q ein Fluor- oder vorzugsweise ein Chloratom ist, und  $\text{R}_x$ , X, Y, Z, Z' und n die oben angegebene Bedeutung haben, mit der Ausnahme, daß Z' keine Hydroxy- oder Aminogruppe ist und X und Y keine Aminogruppe bedeuten. Die Reaktion wird üblicherweise in Gegenwart eines geeigneten Säureakzeptors durchgeführt, der eine organische oder anorganische Base sein kann.

Eine Lösung des entsprechenden primären Arylamins der Formel II und mindestens einer äquimolaren Menge eines geeigneten Säureakzeptors (wie Dimethylanilin oder Triäthylamin) in einem organischen Lösungsmittel wird hergestellt. Zu den geeigneten Lösungsmitteln gehören Glykoldimethyläther (glyme), Benzol, Dichlormethan und Chloroform. Eine äquimolare Menge des entsprechenden Sulfonsäurehalogenids wird der

Lösung zugesetzt. Die Zugabe wird vorzugsweise bei -15 bis +150°C durchgeführt, aber die Temperatur kann, wenn gewünscht, erhöht oder herabgesetzt werden. In Fällen, in denen das Amin eine geringere Reaktionsfähigkeit besitzt, ist es günstig, das Reaktionsgemisch nach der Zugabe einige Stunden auf Rückflußtemperatur zu halten.

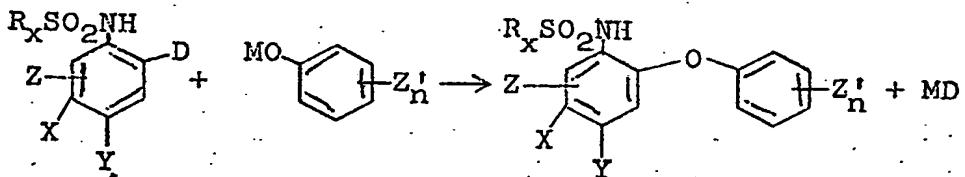
Wenn die Reaktion vollständig abgelaufen ist, wird das Produkt auf übliche Weise isoliert. Z.B. kann das Reaktionsgemisch mit überschüssigem wäßrigem Natriumhydroxid extrahiert werden. Der wäßrige Auszug wird dann mit organischen Lösungsmitteln gewaschen und mit Aktivkohle zur Entfernung von Verunreinigungen behandelt. Nach dem Ansäuern des wäßrigen Auszugs mit Mineralsäuren erhält man das Produkt als Öl oder Feststoff, der destilliert, sublimiert, chromatographiert oder umkristallisiert wird, je nachdem wie es erforderlich ist, um ein reines Produkt zu erhalten. Wenn wasserlösliche Lösungsmittel angewandt werden, kann das Reaktionsgemisch direkt in wäßrige Mineralsäuren gegossen werden. Das Produkt wird dann durch übliche Extraktionsverfahren isoliert und wie oben gereinigt.

Die Reaktion kann auch in einem geschlossenen Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Wenn das der Fall ist, ist üblicherweise kein Lösungsmittel erforderlich. Q ist üblicherweise ein Fluoratom und es ist ein Säureakzeptör, im allgemeinen Triäthylamin, erforderlich. Die angewandten Temperaturen hängen ab von der Reaktionsfähigkeit der Reaktionsteilnehmer, können jedoch zwischen 0 und 200°C und

im allgemeinen bei 50 bis 150°C liegen.

Verfahren B

Einige erfindungsgemäße Verbindungen können auch hergestellt werden durch nucleophile Austauschreaktion (Kondensation) von einem Metallsalz einer aromatischen Verbindung mit einem Halogenderivat, entsprechend der folgenden Gleichung:



in der D ein Halogenatom (Chlor-, Brom- oder Jodatom), M ein Alkali- oder Kupferatom bzw. -ion ist und  $\text{R}_x$ , X, Y, Z, Z' und n die oben angegebene Bedeutung haben, vorausgesetzt, daß, wenn Z oder Z' ein Halogenatom ist, dieses ein geringeres Atomgewicht besitzt als das Halogenatom D. Die substituierten Alkyl- und Monohalogenalkylsulfonamidobenzolderivate sind in der chemischen Literatur bekannt. Lösungsmittel für diese Umsetzung sind Pyridin, Chinolin, Dimethylformamid u.ä. Vorzugsweise ist D ein Brom- oder Jodatom. Wenn D ein Chloratom ist, muß X eine aktivierende Gruppe, wie eine Nitrogruppe sein. Kupfer-I-chlorid ist ein geeigneter Kupferkatalysator für die Reaktion. Die Alkalimetallsalze können in situ gebildet werden. Temperaturen von 0 bis 200°C können angewandt werden, je nach der Reaktionsfähigkeit der eingesetzten Ver-

bindungen. Längere Reaktionszeiten sind manchmal erforderlich.

#### Verfahren C

Dieses Verfahren umfaßt die verschiedenen Möglichkeiten, bei denen Z, Z' und Y in den Verbindungen der Formel I ausgetauscht werden. Z.B. werden Verbindungen, in denen X, Y oder Z' eine Aminogruppe ist, hergestellt durch Reduktion von Nitroverbindungen. Verbindungen, in denen X oder Z eine Alkylamidogruppe ist, können hergestellt werden durch Acylierung von Aminoverbindungen. Verbindungen der Formel I, in denen R ein Wasserstoffatom ist, können an den Phenylringen nitriert oder halogeniert werden. Wenn Z' eine Alkylthiogruppe ist, kann sie leicht oxidiert werden zu einer Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinylgruppe. Verbindungen, in denen Z' eine Hydroxygruppe und R ein Wasserstoffatom ist, werden vorzugsweise hergestellt durch einfache Jodwasserstoffspaltung der entsprechenden Verbindung, in der Z' eine Alkoxygruppe ist. Wenn X, Y oder Z' eine Aminogruppe bedeutet, kann diese nach bekannten Verfahren in eine Dialkylaminogruppe umgewandelt werden. Verbindungen, in denen X, Y oder Z' Alkoxy carbamoylgruppen bedeuten, werden hergestellt durch Umsetzung des entsprechenden aromatischen Amins mit einem Alkylchlorformiat.

Die Herstellung von Verbindungen, in denen R ein Wasserstoffatom, Z ein Halogen- oder Wasserstoffatom, Z' ein Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl- oder Alkanoylgruppe und Y eine Nitrogruppe bedeutet, ist besonders leicht, ausgehend

von Zwischenprodukten der Formel I, bei denen sowohl X als auch Y Wasserstoffatome bedeuten oder bei denen X die oben angegebene Bedeutung hat und Y ein Wasserstoffatom ist. Die Nitrierung kann mit 70%iger Salpetersäure in Essigsäure durchgeführt werden. Im allgemeinen erhält man dabei ausgezeichnete Ausbeuten an Verbindungen der Formel I, in denen Y eine Nitrogruppe ist.

Andere Nitrierungsverfahren, die ebenfalls zu zufriedenstellenden Ergebnissen führen, umfassen Salpetersäure und Essigsäureanhydrid, konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel, die Stickstofftetroxid in einem inerten Lösungsmittel, entweder Nitrosylchlorid und Eisen-III-chlorid in einem inerten Lösungsmittel oder Nitritsalze, wie Natriumnitrit in einem sauren Lösungsmittel (dabei ist das Vorhandensein eines Sauerstoffdonors, wie Luft oder ein entsprechendes Lösungsmittel erforderlich), Nitrat-salze, wie Natriumnitrat in einem sauren Lösungsmittel, Salpetersäure in einem sauren Lösungsmittel u.ä.

In allgemeinen ist ungefähr 1 Äquivalent Nitrierungsmittel pro Mol eines 2-Phenoxy-sulfenonilids ausreichend, um zu einer Reaktion zu führen und die geringste Menge an Nitrierungsmittel, die erforderlich ist, um eine Umsetzung von im wesentlichen dem gesamten Ausgangsmaterial zu erzielen, wird angewandt. Um die zur Erzielung einer vollständigen Umsetzung erforderliche Menge an Nitrierungsmittel zu bestimmen, kann die Reaktion durch Dünnschichtflüssigkeitschromatographie oder Dampfphasenchromatographie verfolgt werden. Dadurch wird es möglich, die Ausbeute soweit wie möglich zu erhöhen und die Reaktionszeit soweit wie möglich herabzusetzen.

Die Reaktionstemperatur kann von ungefähr  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $110^{\circ}\text{C}$  variieren, aber sie kann auch über diesen Bereich hinaus erhöht oder erniedrigt werden, um die Reaktionsgeschwindigkeit entsprechend einzustellen und variiert mit dem Nitrierungsmittel. Neue Zwischenprodukte können nach bekannten Verfahren aus bekannten Ausgangssubstanzen hergestellt werden. Daß die Nitrierung ausschließlich in para-Stellung der Sulfonamidogruppe eintritt, ist unerwartet, da nach dem Prinzip der elektrophilen aromatischen Substitution im wesentlichen eine Nitrierung in ortho-Stellung vorhergesagt werden würde.

#### Verfahren D

Dieses Verfahren umfaßt die verschiedenen Wege, nach denen R bei Verbindungen der Formel I ausgetauscht wird. Bei der Durchführung eines solchen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen, in denen Z eine Hydroxygruppe ist, wird die Hydroxygruppe vorzugsweise nach üblichen Verfahren geschützt z.B. durch Bildung der entsprechenden Benzyloxyverbindung und anschließende Zurückgewinnung der Hydroxygruppe. Die Herstellung der Salze (bei denen R ein Kation ist) aus den sauren Verbindungen wurde bereits beschrieben. Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R eine niedere Alkylgruppe ist, werden Verbindungen der Formel I, in denen R ein Metallion bedeutet, z.B. ein Natrium- oder Kaliumion, umgesetzt mit einer stöchiometrischen Menge Alkylbromid oder -jodid oder einem Dialkylsulfat in einem nicht reagierenden Lösungsmittel, wie Aceton.

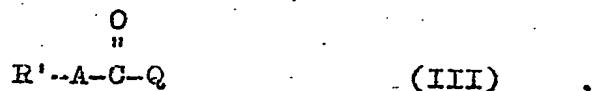
Erfindungsgemäße Verbindungen, in denen R eine Cyanogruppe be-

deutet, werden hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden erfundungsgemäßen Verbindungen, in denen R ein Kation, wie ein Natrium- oder Kaliumion ist, mit Cyanchlorid oder -bromid in einem nicht reagierenden Lösungsmittel.

Erfundungsgemäße Verbindungen, in denen R eine Alkylsulfonyl- oder Halogenalkylsulfonylgruppe ist, werden hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden erfundungsgemäßen Verbindungen, in denen R ein Kation, wie ein Natrium- oder Kaliumion ist, mit einem Alkylsulfonyl- oder Halogenalkylsulfonylhalogenid oder -anhydrid.

Erfundungsgemäße Verbindungen, in denen R die Gruppe  

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{--C--A--R'} \end{array}$$
 bedeutet, werden hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden Verbindungen, in denen R ein Kation bedeutet, mit einem Acylierungsmittel der Formel:



in der A und R' die oben angegebene Bedeutung haben und Q ein Halogen-, vorzugsweise Fluor-, Chlor- oder Bromatom ist oder der Rest eines Anhydrids, d.h. eine Acyloxygruppe.

Gesignete Alkan- und (Monohalogen)alkansulfonylhalogenide, z.B. Chloride und Fluoride, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sind bekannt. Die primären Arylamine der Formel II sind auch entweder bekannt oder können leicht nach bekannten Verfahren hergestellt werden, im allgemeinen durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbin-

dung. Ubliche Reduktionsverfahren und zwar sowohl chemische als auch katalytische werden angewandt, wie Eisen in Essigsäure, Natriumsulfid und am häufigsten Raney-Nickel und Wasserstoff. Die als Vorstufen auftretenden Nitroverbindungen der Formel II sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Wie oben gesagt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam als entzündungshemmende Mittel. Außerdem besitzen einige analgetische und antipyretische Wirksamkeit und es hat sich gezeigt, daß einige auch antimikrobiologische Wirksamkeit besitzen. Die Verbindungen sind ebenfalls im allgemeinen als Herbicide geeignet.

Die entzündungshemmende Wirkung kann einfach gezeigt werden durch Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, die Fähigkeit dieser Verbindungen örtlichen Ödemen entgegenzuwirken, die charakteristisch sind für eine entzündliche Reaktion (Rattenfuß-Ödemtest) und den Eintritt einer erythemen Manifestation der Entzündung zu verhindern (Meerschweinchen-Erythema-Test) zu untersuchen.

Wichtige Veröffentlichungen über den Rattenfuß-Ödemtest sind:

1. Adamkiewicz et al, Canad. J. Biochem. Physio. 33:332, 1955;
2. Selye, Brit. Med. J. 2:1129, 1949 und
3. Winter, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 111:554, 1962.

309884/1456

COPY

BAD ORIGINAL

Führende Veröffentlichungen für den Meerschweinchen-Erythemetest sind:

1. Wilhelm, Schweiz. Med. Wschr. 79:557, 1949  
und
2. Winder et al, Arch. Int. Pharmacodyn 116:261,  
1958.

Analgetische Wirksamkeit wurde beobachtet bei Standard-Testverfahren, wie dem Phenylchinon-Krümmungstest und dem Randall-Selitto-Test. Entzündungshemmende Wirkung kann auch nachgewiesen werden durch bekannte Untersuchungen, wie dem Baumwollknorgranulom (cotton pellet granuloma) und dem Unterstützungarthritistest (adjuvant arthritis test).

Die Verbindungen werden vorzugsweise oral als entzündungshemmende Mittel verabreicht, aber andere bekannte Verabreichungsarten sind ebenfalls möglich, z.B. dermato-mucosal (z.B. dermal, rectal u.ä.) und parenteral, z.B. durch subcutane Injektion, intramuskuläre Injektion, intravenöse Injektion u.ä. Auch eine okulare Verabreichung ist möglich. Die Dosen liegen im allgemeinen im Bereich von ungefähr 1 bis 500 mg/kg Körpergewicht des behandelten Säugetiers bzw. Menschen, obwohl orale Dosen üblicherweise nicht über 100 mg/kg und Injektionsdosen üblicherweise nicht über 50 mg/kg liegen. Geeignete Formen zur oralen Verabreichung umfassen Flüssigkeiten (wie 4%ige Acacia-Suspension), Tabletten (die z.B. wasserfreie Lactose, mikrokristalline Cellulose, modifizierte Stärke, Calciumstearat und Talcum sowie andere übliche Zusätze zusammen mit der aktiven entzündungshemmenden Substanz enthalten können) und Kapseln.

Geeignete Träger für die örtliche Anwendung sind Cremes, Gele, Bänder u.ä. Flüssige Zubereitungen, wie Lösungen oder Suspensionen der aktiven Bestandteile in inerten Trägern sind zur Injektion geeignet.

Aufgrund ihrer entzündungshemmenden Wirksamkeit besonders bevorzugte Verbindungen sind:

4-Nitro-2-phenoxychlormethansulfonanilid,  
4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid,  
2-(4-Chlorphenoxy)-4-nitrofluormethansulfonanilid,  
4-Nitro-2-phenoxyfluormethansulfonanilid,  
N-Methyl-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid,  
N-Aethyl-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid,  
4-Nitro-2-phenoxyäthansulfonanilid,  
2-(4-Chlorphenoxy)-4-nitrochlormethansulfonanilid,  
N-Methyl-2-(4-chlorphenoxy)-4-nitrofluormethansulfonanilid,  
N-Methyl-4-nitro-2-phenoxyäthansulfonanilid,  
N-Acetyl-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid  
und die pharmazeutisch geeigneten Salze dieser Verbindungen.

Die als bevorzugt bezeichneten erfindungsgemäßen Verbindungen wurden an Tieren in ein oder mehreren Versuchen untersucht, um ihre entzündungshemmende Wirkung zu bestimmen. Alle die bevorzugten Verbindungen wurden in dem Carrageenin-Rattenfuß-Ödemtest untersucht und es zeigte sich in ein oder mehreren Wiederholungsversuchen, daß sie in Dosen von 25 mg pro kg oder weniger wirksam waren. Die meisten dieser Verbindungen besitzen ein therapeutisches Verhältnis ( $ED_{35}/LD_{50} = T.R.$ ) von 5 oder darüber.

- 17 -

Für einige Verbindungen wurde die LD<sub>50</sub> genau bestimmt, während sie für andere Verbindungen nur abgeschätzt wurde.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Dabei sind die angegebenen Schmelzpunkte nicht korrigiert und der Druck ist in mmHg angegeben.

Beispiel 1 betrifft die Herstellung einer Verbindung der Formel I nach dem Verfahren A.

Beispiel 1

10,5 g (0,046 Mol) 5-Nitro-2-phenoxyanilin wurden in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und 5,22 g (0,046 Mol) Methansulfonylchlorid zugegeben und das Gemisch ungefähr 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter Kühlung in konzentrierte Salzsäure gegossen und das feste Produkt abfiltriert. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol und Behandlung mit Aktivkohle wurde das Produkt 5-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid als leicht lichfarbener Feststoff gewonnen. Fp. 107,5 bis 108,5°C.

Analyse:	%C	%H	%N
Berechnet für C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S:	50,6	3,9	9,1
Gefunden :	50,6	4,1	9,0

Beispiel 2 betrifft die Herstellung einer Verbindung der Formel I nach dem Verfahren B.

- 18 -

COPY

309884/1456

BAD ORIGINAL

Beispiel 2

Eine Lösung von Kaliumhydroxid (Molverhältnis 4:1), 2-Brom-4-nitromethansulfonanilid, Phenol (äquimolar wie Anilid), Pyridin (5 cm<sup>3</sup>/mMol) und Benzol (10 cm<sup>3</sup>/mMol) wurde gerührt und erhitzt, wobei das Wasser mit Hilfe einer Dean-Stark-Falle entfernt wurde. Nachdem alles Benzol abdestilliert war, wurde weiteres Pyridin zugegeben und das Gemisch in einem Bad auf 150°C erhitzt. Eine kleine Menge Kupfer-I-chlorid wurde zugegeben und mehrere Stunden weiter erhitzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen, mit Aktivkohle behandelt und angesäuert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und das Produkt durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Beim Umkristallisieren erhielt man 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid, Fp. 143 bis 144°C.

Beispiel 3 bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der Formel I durch Nitrierung von gegebenenfalls substituierten 2-Phenoxyalkan- oder (Monohalogen)alkansulfonaniliden.

Beispiel 3

17,3 g (0,675 Mol) 2-Phenoxymethansulfonanilid wurden in 175 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Erwärmen gelöst. Das Gemisch wurde gerührt und es wurden 5,92 g (0,0675 Mol) 70%ige Salpetersäure innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Das Gemisch wurde einige Stunden auf dem Dampfbad erhitzt, in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid war ein heller lohfarbener Feststoff, Fp. 143 bis 144,5°C nach Um-

kristallisieren aus Äthanol.

<u>Analyse:</u>	%C	%H	%N
Berechnet für $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ :	50,6	3,9	9,1
Gefunden	:	50,6	3,8

Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls nach dem Verfahren des Beispiels 3 hergestellt.

2-(4-Chlorphenoxy)-4-nitrofluormethansulfonanilid,  
Fp. 137 bis 138,5°C.

4-Nitro-2-phenoxyfluormethansulfonanilid,  
Fp. 104 bis 105°C.

2-(4-Chlorphenoxy)-4-nitrochlormethansulfonanilid,  
Fp. 148 bis 149,5°C.

5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)-4-nitro-methansulfonanilid, Fp. 163 bis 165°C.

5-Chlor-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid,  
Fp. 137 bis 139°C.

4,6-Dinitro-2-phenoxy methansulfonanilid,  
Fp. 149 bis 151°C.

Das Beispiel 4 bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X, Y oder Z eine Amino-gruppe ist durch Reduktion der entsprechenden Nitro-verbindung.

Beispiel 4

2-(4-Chlorphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid in Äthanol wurde mit Hilfe von Palladium auf Kohle bei einem Druck von ungefähr  $3,16 \text{ kg/cm}^2$  reduziert. Nach vollständiger Wasserstoffaufnahme wurde das Gemisch filtriert, das Filtrat im Vakuum zu einem Feststoff eingedampft, der sublimiert wurde, wobei man 4-Amino-2-(4-chlorphenoxy)methansulfonanilid, Fp. 160 bis  $164^\circ\text{C}$ , als weißen Feststoff erhielt.

Die folgenden Verbindungen wurden hergestellt nach dem Verfahren des Beispiels 4 oder es wurde wahlweise Raney-Nickel als Reduktionskatalysator verwendet, was im allgemeinen bevorzugt ist.

4-Amino-2-phenoxychloromethansulfonanilid,  
isoliert als Hydrochlorid, Fp.  $> 95^\circ\text{C}$  (Zers.).

4-Amino-2-phenoxymethansulfonanilid, Fp. 161 bis  $162,5^\circ\text{C}$ .

4-Amino-2-(4-methylphenoxy)methansulfonanilid,  
isoliert als Triäthylammoniumsalz, Fp. 123 bis  $153^\circ\text{C}$ .

4-Amino-2-(4-chlorphenoxy)fluormethansulfonanilid,  
Fp. 140,5 bis  $142^\circ\text{C}$ .

4-Amino-2-(chlorphenoxy)chloromethansulfonanilid,  
Fp. 118 bis  $119,5^\circ\text{C}$ .

4-Amino-2-phenoxyfluormethansulfonanilid,  
Fp. 126 bis  $127,5^\circ\text{C}$ .

309884/1458

- 21 -

- 21 -

5-Amino-2-phenoxy methansulfonanilid,  
isoliert als Hydrochlorid, Fp. 185 bis 205°C.

4-Amino-5-chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)methan-  
sulfonanilid, Fp. 165,5 bis 167,5°C.

4-Amino-5-chlor-2-phenoxy methansulfonanilid,  
isoliert als Hydrochlorid, Fp. 160°C (Zers.).

N-Methyl-4-amino-2-phenoxy methansulfonanilid,  
isoliert als Hydrochlorid, Fp. 90°C (Zers.).

#### Beispiel 5

Das Natriumsalz von 5-Amino-2-phenoxy methansulfonanilid wurde umgesetzt mit Äthylchlorformiat in Aceton, wobei man in guten Ausbeuten 5-(Äthoxycarbamoyl)-2-phenoxy-  
methansulfonanilid erhielt.

#### Beispiel 6

5-Amino-2-phenoxy methansulfonanilid wurde umgesetzt mit Formaldehyd und Ameisensäure nach der bekannten Eschweiler-Clarke-Reaktion, wobei man 5-(N,N-Dimethylamino)-2-phenoxy methansulfonanilid erhielt.

#### Beispiel 7

Reines 5-Amino-2-phenoxy methansulfonanilid wurde in Isopropyläther gelöst und überschüssiges Triäthylamin zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt, die Lösung filtriert und das Salz durch Entfernung

- 22 -

309664 / 1434

ORIGINAL INSPECTED

- 22 -

der flüchtigen Bestandteile im Vakuum isoliert.  
 Man erhielt Triäthylammonium-5-amino-2-phenoxy-methan-sulfonanilid.

Beispiel 8

4-Nitro-2-phenoxy-methan-sulfonanilid wurde 6 Stunden mit Natriumcarbonat in Aceton gerührt, dann wurde Methyl-jodid zugegeben und das Gemisch ungefähr 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser verrührt. Die Dichlormethanfraktion wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus einem Benzol-Hexan-Gemisch unter Behandlung mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhielt einen Feststoff von N-Methyl-4-nitro-2-phenoxy-methan-sulfonanilid, Fp. 92 bis 94°C

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren des Beispiels 8 hergestellt:

N-Methyl-4,6-dinitro-2-phenoxy-methan-sulfonanilid,  
 Fp. 135 bis 137°C.

N-Methyl-4-nitro-2-(phenoxy)äthansulfonanilid,  
 Fp. 77,5 bis 79,5°C.

N-Ethyl-4-nitro-2-phenoxy-methan-sulfonanilid,  
 Fp. 94,5 bis 96,5°C.

N-(n-Butyl)-4-nitro-2-phenoxy-methan-sulfonanilid,  
 Fp. 82 bis 84°C.

- 23 -

30989 - 1657

ORIGINAL INSPECTED

B e i s p i e l 9

Natrium-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid wurde umgesetzt mit einer äquimolaren Menge von Cyanbromid in Aceton durch Rühren bei Raumtemperatur über Nacht. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft und man erhielt ein Produkt, das mit Wasser gewaschen und dann getrocknet wurde. Es war N-Cyano-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid.

B e i s p i e l 10

Natrium-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid wurde umgesetzt mit einer äquimolaren Menge Methansulfonylchlorid in N,N-Dimethylformamid durch Rühren über Nacht und das Gemisch wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde gründlich mit Wasser gewaschen. Man erhielt N-Methylsulfonyl-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid,  $\text{Fp. } 161 \text{ bis } 163^\circ\text{C}$ .

B e i s p i e l 11

Natrium-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid wurde umgesetzt mit Chlorformiat in Aceton durch Rühren über Nacht. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Die Auszüge wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei man das gewünschte Produkt N-Äthoxycarbonyl-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid erhielt.

Beispiel 12

Natrium-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid wurde umgesetzt mit Acetylchlorid in Dichlormethan durch rückfließendes Sieden über Nacht. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand gründlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus einem Benzol-Petroläther-Gemisch erhielt man N-Acetyl-4-nitro-2-phenoxy-methansulfonanilid, Fp. 139 bis 140,5°C.

Beispiel 13

Natrium-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid wurde umgesetzt mit einem leichten Überschuß von Fluormethansulfonylchlorid in Dimethylformamid durch Röhren über Nacht. Das Gemisch wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde gründlich mit Wasser gewaschen. Man erhielt N-Fluormethansulfonyl-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid.

Nach dem Verfahren des Beispiels 3 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-Nitro-2-(phenoxy)äthansulfonanilid, Fp. 113 bis 115°C.

5-Methoxy-4-nitro-2-phenoxymethansulfonanilid,  
Fp. 150 bis 152,5°C.

2,4-Dinitro-6-(phenoxy)äthansulfonanilid,  
Fp. 108,5 bis 110,5°C.

- 25 -

2-(4-Methoxyphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid,  
Fp. 125 bis 127°C.

2-(4-Methylthiophenoxy)-4-nitromethansulfonanilid

2-(4-Acetylphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid

2-(4-N,N-Dimethylaminophenoxy)-4-nitromethansulfonanilid

2-(4-Nitrophenoxy)-4-nitromethansulfonanilid.

Die in der folgenden Tabelle angegebenen Produkte  
wurden aus anderen erfindungsgemäßen Verbindungen herge-  
stellt.

TABELLE:

- 26 -

309884/1456

<u>Ausgangsmaterial</u>	<u>Synthetisches Verfahren</u>	<u>Produkt</u>
2-(4-Methylthio)-4-nitromethansulfonanilid	Oxidation mit Wasserstoffperoxid	2-(4-Methylsulfinylphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid
2-(4-Methylthio)-4-nitromethansulfonanilid	Oxidation mit überschüssigem Wasserstoffperoxid	2-(4-Methylsulfonylphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid
2-(4-Nitrophenoxy)-5-nitromethansulfonanilid	Reduktion mit Raney-Nickel	5-Amino-2-(4-aminophenoxy)-methansulfonanilid
4-Amino-2-(4-amino-phenoxy)methansulfonanilid	Eschweiler-Clarke-Reaktion	4-(N,N-Dimethylamino)-4-(N,N-dimethylamino-phenoxy)methansulfonanilid
2-(4-Methoxyphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid	Wasserstoffjodid-Spaltung	2-(4-Hydroxyphenoxy)-4-nitromethansulfonanilid
5-Amino-2-(4-amino-phenoxy)methansulfonanilid	Reaktion mit Essigsäureanhydrid	5-Acetamido-2-(4-acetamido-phenoxy)-methansulfonanilid
5-Amino-2-(4-amino-phenoxy)methansulfonanilid	Reaktion mit Äthylchlorformiat	5-Äthoxycarbamoyl-2-(4-äthoxycarbamoyl-phenoxymethansulfonanilid
2-(4-Trifluormethylphenoxy)-methansulfonanilid	Nitrierung	4-Nitro-2-(4-trifluormethylphenoxy)-methansulfonanilid
4-Amino-2-phenoxy-methansulfonanilid	Reaktion mit Äthylchlorformiat	4-Äthoxycarbamoyl-2-phenoxy-methansulfonanilid

Beispiel 14

Zu einer eisgekühlten Lösung von 5,0 g (19 mMol) 2-Phenoxymethansulfonanilid in 40 cm<sup>3</sup> Trifluoressigsäure wurde eine Lösung von 1,3 g (19 mMol) Natriumnitrit in 10 cm<sup>3</sup> Wasser zugetropft. Nach einstündigem Rühren wurde das Gemisch in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die Auszüge wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der entstehende Feststoff wurde dreimal aus einem Dichloräthan/Hexan-Gemisch umkristallisiert. Man erhielt 3,5 g (60 %) 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid, Fp. 144 bis 147°C.

Beispiel 15

Zu einer Lösung von 1,685 kg (8,9 Mol) 2-Phenoxyanilin in 1,65 l Pyridin bei einer Temperatur von 85°C wurden nach und nach 1,02 kg (8,9 Mol) Nethansulfonylchlorid innerhalb von 3 Stunden zugegeben. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde unter Rühren erhitzt, dann in ein Gemisch von 6 l Eis und 3 l konzentrierter Salzsäure gegossen. Das feste Produkt wurde abfiltriert, mit 10%iger Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Das rohe Produkt 2-Phenoxymethansulfonanilid (2,33 kg, 85 %, Fp. 110 bis 117°C) wurde aus einem Äthanol/Wasser-Gemisch umkristallisiert, wobei man ein Produkt größerer Reinheit erhielt, Fp. 118,5 bis 120°C.

Beispiel 16

Zu einer eiskalten Lösung von 1,0 g (0,011 Mol) Distick-

stofftetroxid in 50 cm<sup>3</sup> Chloroform wurden 1,0 g (0,0038 Mol) 2-Phenoxymethansulfonanilid gegeben. Nach 15minütigem Rühren wurde das Gemisch unter Vakuum zur Trockene eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 0,77 g 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid, Fp. 146 bis 148°C, Ausbeute 66 %.

B e i s p i e l 17

Zu 20 cm<sup>3</sup> eiskalter konzentrierter Salpetersäure wurden 2,0 g (7,6 mMol) 2-Phenoxymethansulfonanilid gegeben und das Gemisch 20 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde zu 100 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben und das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 1,7 g (73 %) 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid, Fp. 143 bis 146°C.

B e i s p i e l 18

13,16 g (0,050 Mol) 2-Phenoxymethansulfonanilid und 250 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid wurden auf 100°C erhitzt und 4,5 g (0,05 Mol) Salpetersäure innerhalb von einer halben Stunde zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht auf ungefähr 90°C gehalten, dann abgekühlt und in Wasser gegossen. Das feste Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 13,5 g (87 %) 2-Phenoxy-4-nitromethansulfonanilid.

B e i s p i e l 19

Zu einer eiskalten Lösung von 2,0 g (7,6 mMol) 2-Phenoxy-

- 29 -

methansulfonanilid in 30 cm<sup>3</sup> Trifluoressigsäure wurde eine Lösung von 0,66 g (7,7 mMol) Natriumnitrat in 3 cm<sup>3</sup> Wasser getropft. Das Gemisch wurde auf ungefähr 25°C erwärmt und in Wasser gegossen. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; man erhielt 2,0 g (86 %) 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid, Fp. 144 bis 147°C.

Beispiel 20

Zu einer Lösung von 2,0 g (7,6 mMol) 2-Phenoxymethansulfonanilid in 20 cm<sup>3</sup> Dichloräthylen, enthaltend 0,5 g Eisen-III-chlorid wurde 20 Minuten lang Nitrosylchlorid geleitet. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Dichloräthan extrahiert. Die Auszüge wurden unter Vakuum eingedampft, wobei man einen dunklen, ölichen Feststoff erhielt. Beim zweimaligem Umkristallieren erhielt man in 25%iger Ausbeute 4-Nitro-2-phenoxy-methansulfonanilid, Fp. 141 bis 145°C.

PATENTANSPRÜCHE:

309884/1456

ORIGINAL INSPECTED

DR. ING. F. WUESTHOFF  
DR. E. v. PECHMANN  
DR. ING. D. REHRENS  
DIPLO. ING. R. GOETZ  
PATENTANWÄLTE

2333643

30

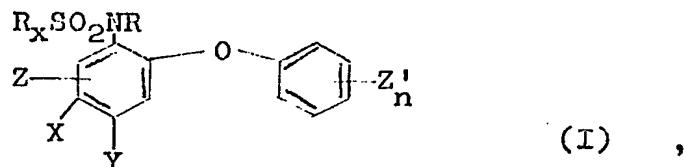
MÜNCHEN 50  
SCHWINGERSTRASSE 2  
TELEFON (0811) 66 20 51  
TELEX 5 24 070  
TELEGRAMMADRESSE  
PROTECTPATENT MÜNCHEN

1A-43 268

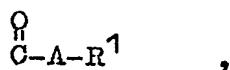
P A T E N T A N S P R Ü C H E

(1)

Substituierte Sulfonamidodiphenyläther der allgemeinen Formel:



in der  $R_x$  eine Alkyl- oder Monochalogenalkylgruppe ist, die 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, R ein Wasserstoffatom, eine Cyano-, Alkyl-, Alkylsulfonyl-, Halogenalkylsulfonylgruppe, ein Kation oder eine Gruppe der Formel



in der  $R^1$  eine Alkylgruppe und A ein Sauerstoffatom oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ist, X ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkyl-, Acetamido-, Nitro-,

- 2 -

309884/1456

Amino-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe, Y ein Wasserstoffatom, eine Nitro-, Amino-, Alkoxy- carbamoyl- oder Dialkylaminogruppe bedeutet, vorausgesetzt, daß eine der Gruppen X oder Y eine Nitro-, Amino-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe ist, Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Nitrogruppe, Z' ein Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkanamido-, Halogenalkyl-, Hydroxy-, Dialkyl- amino-, Alkoxycarbamoyl-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Alkanoyl- oder Alkylsulfinylgruppe und n 0 bis 2 (0, 1 oder 2) bedeutet, vorausgesetzt, daß die einzelnen aliphatischen Gruppen, die auftreten bei den Resten  $R_x$ , R, X, Y und Z' jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

- 2) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom, ein Kation oder eine Alkylgruppe ist.
- 3) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_x$  eine Alkyl- oder Monohalogensalkylgruppe ist.
- 4) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_x$  eine Methyl-, Fluormethyl- oder Chlormethylgruppe ist.
- 5) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Y eine Nitrogruppe ist.
- 6) Verbindungen nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

k e n n z e i c h n e t , daß X eine Aminogruppe ist.

7) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t , daß R<sub>x</sub> eine Methyl-, Fluormethyl-, Chlormethyl- oder Äthylgruppe, R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Kation, X ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Amino-, Nitro-, Dimethylamino-, Äthoxycarbamoyl- oder eine Acetamidogruppe, Y ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe ist, vorausgesetzt daß, wenn Y ein Wasserstoffatom ist, X eine Amino-, Dimethylamino- oder Äthoxycarbamoylgruppe ist, Z ein Chlor- oder Wasserstoffatom bedeutet, Z' sich in ortho- und/oder para-Stellung zu dem Diphenyläthersauerstoff befindet und ein Chlor- oder Fluoratom oder eine Methylgruppe ist und n 0 bis 2 bedeutet.

8) Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t , daß X ein Wasserstoffatom und Y eine Stickstoffgruppe bedeutet.

9) Verbindungen nach Anspruch 7 oder 8, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß R<sub>x</sub> eine Methylgruppe ist.

10) 4-Nitro-2-phenoxymethansulfonanilid.

11) 4-Nitro-2-phenoxyfluormethansulfonanilid.

12) 2-(4-Chlorphenoxy)-4-nitrofluormethansulfonanilid.

13) 4-Nitro-2-phenoxychlormethansulfonanilid.

2333643

33

- 4 -

- 14) N-Methyl-4-nitro-2-phenoxy-methansulfonanilid.
- 15) N-Aethyl-4-nitro-2-phenoxy-methansulfonanilid.

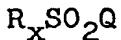
~~62XXIV~~

- 5 -

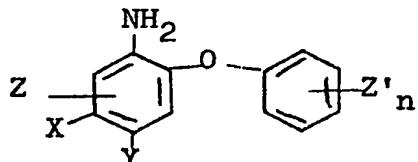
309884/1456

ORIGINAL INSPECTED

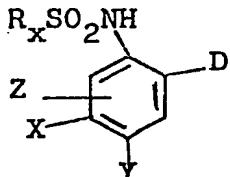
16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 15 wobei  $R_x$  eine Alkyl- oder Monohalogenalkylgruppe ist, die 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, R ein Wasserstoffatom, X ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkyl, Acetamido-, Nitro-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe, Y ein Wasserstoffatom, eine Nitro-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe bedeutet, vorausgesetzt, daß eine der Gruppen X oder Y eine Nitro-, Alkoxycarbamoyl- oder Dialkylaminogruppe ist, Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, <sup>oder eine Nitrogruppe</sup> Z' ein Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkanamido-, Halogenalkyl-, Dialkylamino-, Alkoxycarbamoyl-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Alkanoyl- oder Alkylsulfinylgruppe und n 0 bis 2 bedeutet, vorausgesetzt, daß die einzelnen aliphatischen Gruppen, die auftreten bei den Resten  $R_x$ , X, Y und Z' jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel.



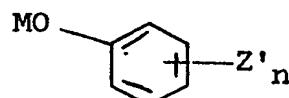
in der  $R_x$  die oben angegebene Bedeutung hat und Q ein Fluor- oder Chloratom ist umgesetzt mit einem Arylamin der Formel



in der X, Y, Z, Z' und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder B) eine Verbindung der Formel

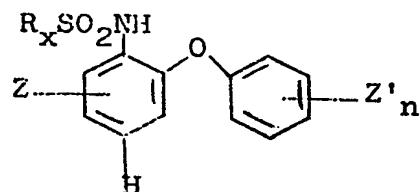


in der  $R_x$ , X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben und D ein Chlor-, Brom- oder Jodatom ist, vorausgesetzt, daß wenn D ein Cloratom ist X eine aktivierende Gruppe sein muß, umsetzt mit einer Verbindung der Formel



in der M ein Alkali- oder Kupferatom ist und Z' die oben genannte Bedeutung hat, vorausgesetzt, daß wenn Z oder Z' ein Halogenatom ist, dieses ein niedrigeres Atomgewicht hat als D, und gegebenenfalls C) das nach A) oder B) erhaltenen Produkt umsetzt mit einer Base und gegebenenfalls D) das nach C) erhaltene Produkt ein entsprechendes Kation, wie ein Natrium- oder Kaliumion umsetzt mit einem niederen Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R und X je ein Wasserstoffatom, Y eine Nitrogruppe, Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, Z' ein Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Alkanoyl- oder Alkylsulfinylgruppe und n 0 bis 2 bedeutet, vorausgesetzt, daß die einzelnen aliphatischen Gruppen, die auftreten bei der Gruppe Z' nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome enthalten\*, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



\*und  $R_x$  die oben angegebene Bedeutung hat  
309884/1456

2333643

**36**

behandelt mit mindestens 1 Äquivalent Nitrierungsmittel

18. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend eine Verbindung  
nach Anspruch 1 bis 15.

62v

309884 / 1456

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**  
**As rescanning documents *will not* correct images**  
**problems checked, please do not report the**  
**problems to the IFW Image Problem Mailbox**